

577

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 23 Juillet 1904, à 1 heure

PAR

Gaston ODIN

Licencié ès-sciences

Professeur au Collège Stanislas

Attaché au Laboratoire de Recherches botaniques
de la Sorbonne

Membre de la Société Mycologique de France

LA LUTTE

Entre la Cellule et le Milieu

CONSIDÉRATIONS

Sur quelques-unes des Variations de la Cellule
sous l'Influence du Milieu

Président : M. CHANTEMESSE, professeur

*Juges : { MM. G. BALLET, professeur
LANGLOIS et GOUGET, agrégés.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.		M. DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.....		P. POIRIER
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIAS DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....		RECLUS.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARDEL
Pathologie expérimentale et comparée.....		DEJERINE.
Clinique médicale.....	}	HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladie des enfants.....		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
Clinique chirurgicale.....	}	TILLAUX.
		LE DENTU.
		TERRIER.
		BERGER.
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....	}	BUDIN.
		PINARD.
Clinique gynécologique.....		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON
Agrégés en exercice.		
MM.		
ACHARD	FAURE	LEGUEU
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE
BEZANÇON	TOURETTE	MARION
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE
BROCA (AUG.).	GOUGET	MERY
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	POTOCKI
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY
CUNEO	JEANSELME	RENON
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef
DUPRE	LEGRY	des travaux anat.)
		TEISSIER
		THIERY
		THIROLOIX
		THOINOT
		VAQUEZ
		WALLICH
		WALTHER
		WIDAL
		WURTZ

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin des hôpitaux.

Officier de la Légion d'honneur.

DU MÊME AUTEUR

**Sur l'existence de formes-levures stables
chez quelques moisissures** (Comptes-rendus
de l'Académie des sciences, 22 septembre 1902).

PRÉFACE

Arrivé au terme de nos études médicales, nous tenons à adresser nos remerciements à tous ceux, maîtres et amis, qui ont bien voulu nous prodiguer leur aide.

Ces remerciements, nous croirions manquer à un devoir de reconnaissance élémentaire, si nous ne les adressions de suite à M. Gaston Darboux, ancien Doyen de la Faculté des Sciences de Paris, membre de l'Institut, et à M. Générès, chef du premier bureau de l'Enseignement supérieur, au ministère de l'Instruction publique, qui nous ont avec tant de bienveillance favorisé l'entrée à la Faculté de Médecine.

Nous adressons aussi tous nos remerciements à M. le Professeur agrégé Duguet, ancien médecin à l'hôpital Lariboisière, dans le service duquel nous avons commencé notre éducation clinique et dont les préceptes éclairés nous ont été si profitables.

A M. le Dr Galliard, médecin à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service duquel nous avons fait un séjour si instructif.

A M. le Professeur Budin auquel nous sommes redevable d'une si solide éducation obstétricale et que nous avons quitté à regret.

Nous n'aurons garde d'oublier M. Gaston Bonnier, membre de l'Institut, Professeur de Botanique à la Sorbonne, qui nous a accueilli depuis quatre ans dans son laboratoire avec une si grande bienveillance, et qui a mis à notre disposition, avec une générosité sans bornes, tous les éléments nécessaires à la direction de nos recherches.

M. Matruchot, maître de conférences à l'Ecole normale supérieure, qui pendant près d'un an, avec une conscience qui ne s'est pas démentie un seul instant, a repris pour arriver à les confirmer tous nos travaux sur l'*origine des levures* et s'est fait, sans se laisser, notre défenseur au point de vue scientifique.

MM. Molliard, maître de conférences à la Sorbonne, Colomb, sous-directeur du Laboratoire de botanique à la Sorbonne, ont bien voulu nous prodiguer leurs conseils. Qu'ils reçoivent ici l'hommage de notre reconnaissance.

Enfin nous ne voudrions pas terminer sans remercier le Conseil municipal de Paris qui, pour nous récompenser et nous permettre de poursuivre nos travaux, a bien voulu, sur la proposition de M. Jules Auffray, conseiller municipal et député du V^e arrondissement, nous voter une subvention de 500 francs.

M. le Professeur Chantemesse a bien voulu accepter la présidence de notre thèse ; qu'il nous permette de lui exprimer toute notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait.

INTRODUCTION

Kolliker dans la cinquième édition de son *Traité d'Histologie* (1868) s'exprimait ainsi : « L'état actuel de la science histologique durera aussi longtemps qu'il ne nous sera pas donné de pénétrer plus profondément dans la structure des êtres vivants, telle que nous la concevons aujourd'hui et de découvrir les éléments dont se compose ce que nous tenons aujourd'hui pour simple. S'il était possible un jour de voir les molécules qui composent la membrane des cellules, les fibres musculaires, l'axe des tubes nerveux, etc. Si l'on pouvait pénétrer les lois de la juxtaposition de ces molécules, celles du développement, de l'accroissement, du fonctionnement enfin, de ce qu'on appelle aujourd'hui les parties élémentaires, alors une ère nouvelle s'ouvrirait pour l'histologie, et le fondateur de la loi de formation des cellules ou d'une théorie moléculaire serait célébré autant et même plus que le créateur de la doctrine d'après laquelle tous les tissus animaux se composent de cellules ».

Comme on le voit, Kolliker avait dans l'idée que l'on pouvait concevoir la cellule, comme constituée par la juxtaposition de molécules, dont la disposi-

tion était telle qu'il devait être très difficile d'en dresser le plan architectural. Depuis cette époque et surtout depuis ces dernières années, les biologistes s'efforcent d'essayer de confirmer la théorie de Kolliker, mais ne peuvent arriver à l'établir.

Nous n'avons pas la prétention dans ce travail de déterminer la disposition des molécules, constitutives du protoplasme. Nous voulons simplement apporter en faveur de cette théorie un fait patent et constant qui semble plaider pour elle.

Dans certaines circonstances, les hypothèses peuvent amener comme conséquence, la réalisation de découvertes ou qui les confirment ou qui les discréditent.

Dans d'autres circonstances, ce sont les découvertes qui forcent à émettre des hypothèses.

Dans le cas qui nous occupe, c'est un résultat obtenu à la suite de recherches effectuées au Laboratoire de Botanique de la Sorbonne qui nous a permis de venir renforcer la théorie de Kolliker.

Nous livrons donc à l'appréciation du monde scientifique la conception que nous nous faisons de la constitution de la cellule et nous nous promettons de continuer nos recherches, dans l'espoir d'arriver à mieux connaître encore cette partie de la biologie à laquelle nous nous livrons depuis déjà plusieurs années.

La Lutte entre la Cellule et le Milieu

ou Considérations

Sur quelques-unes des Variations de la Cellule

Sous l'Influence du Milieu

HISTORIQUE

L'histoire de la cellule date de l'invention du microscope. Ce nom fut donné pour la première fois par *Robert Hooke*, mais la véritable portée fut comprise par *Grew* et *Marcello Malpighi*. Ils employèrent pour les désigner le nom de vésicules et d'utricules.

Le nom de cellule ne fut repris qu'en 1800 par Brisseau-Mirbel.

Depuis cette époque, c'est le nom de cellule qui prévalut, mais l'idée que les premiers auteurs se faisaient de l'origine des cellules est très différente de celle que l'on s'en fait aujourd'hui. C'est ainsi que pour Wolff, qui le premier observa les ilots sanguins, dans l'aire vasculaire des poulets, les parties des jeunes plantes sont constituées par une substance

gélatineuse qui se rassemble en gouttelettes, lesquelles se transforment ensuite en cellules.

Cette théorie fut adoptée ensuite par Brisseau-Mirbel, pour lequel le tissu cellulaire était constitué par des vacuoles creusées dans une substance fondamentale homogène. Brisseau-Mirbel, quoique étant dans l'erreur au sujet de l'origine des cellules, eut l'honneur de démontrer que les tubes et les vaisseaux observés dans les plantes, ne sont que des cellules allongées. Il fut suivi dans cette voie par Tréviranus (1808).

En 1812, la théorie de *Mirbel* fut attaquée par Moldenhawer qui prouva que les cellules ayant une paroi propre, ne pouvaient naître de cavités se constituant dans une substance homogène.

C'est seulement en 1826 qu'est émise par *Turpin*, la notion de l'individualité de la cellule. *Turpin* est suivi dans cette voie par Meyer qui dans son *Traité de botanique* qu'il publie en 1830 dit :

Les cellules végétales, ou bien sont isolées, et chacune d'elles constitue alors un individu, comme c'est le cas pour les algues et les champignons, ou bien elles sont réunies en un amas plus ou moins volumineux pour constituer un végétal plus hautement organisé ; mais dans ce cas aussi chaque cellule forme en soi un tout séparé. Elle se nourrit elle-même, se forme elle-même et transforme la substance brute qu'elle a absorbée en des substances et des organes très divers.

En 1831, Robert Brown découvre le noyau et

reconnait que c'est un élément normal de la cellule.

En 1838, Schleiden dans un travail publié dans les *Archives* de Muller et intitulé : *Beitrag zur Phytogenesis* constate la présence constante du noyau dans les jeunes cellules ; il attribue alors au noyau la plus grande importance.

Il en fait le générateur de la cellule et lui donne le nom de *cytoblaste*. Pour lui, dans une substance spéciale, le *cytoblastème* apparaît tout d'abord un *nucléole*, autour duquel se forme une *cytoblaste*, à la surface duquel se constitue une membrane qui se soulève comme un verre de montre, qui grandit, s'écarte du noyau en laissant un espace par lequel pénètre par filtration la substance fondamentale.

Schleiden et *Schwann*, comparaient en somme la formation de la cellule à une sorte de cristallisation dans un *eau-mère* organisée : le *cytoblastème*. Quoique la théorie de ces deux auteurs ait été erronée, on peut dire qu'ils sont considérés à juste titre comme les auteurs de la théorie cellulaire.

Quoiqu'il en soit, nous croyons utile de signaler ici que ces deux auteurs furent précédés dans cette voie par un savant français dont le nom est *trop oublié*, nous avons nommé *Dutrochet*, qui en 1824, émit l'idée que les animaux et les végétaux sont constitués sur le même type.

Cet auteur s'exprime d'ailleurs de la façon suivante : « Tout dérive évidemment de la cellule dans le tissu organique des végétaux, et l'observation

« vient nous prouver qu'il en est de même chez les « animaux ».

En 1837, il ajoutait : « Tous les tissus, tous les « organes des animaux ne sont véritablement qu'un « tissu cellulaire diversement modifié ». Malheureusement, il était réservé au savant allemand Schwan de tirer parti du travail du physiologiste français Dutrochet.

Un peu plus tard, l'histoire de la cellule traverse une période différente.

Alors que jusque-là la plus grande importance avait été accordée à la membrane, les auteurs commencent à s'inquiéter du contenu de la cellule. La membrane passe alors au second rang.

Purkinje désigne en 1840, sous le nom de protoplasma la matière vivante formative des embryons des animaux. Ce nom est adopté en 1846 par Mohl, pour désigner la substance reconnue de nature, azotée par Nægeli dans les cavités cellulaires des plantes ; ce nom a prévalu jusqu'ici.

Il semble que l'objectif des savants de cette époque soit de démontrer que le protoplasme des végétaux est identique à celui des animaux. C'est ainsi que Thuret, Cohn et Pringsheim montrent que les zoospores des algues sont dépourvus de membranes, se *meuvent* spontanément, et ces auteurs signalent la ressemblance du protoplasma végétal avec le sarcode des animaux inférieurs.

Puis Max Schultze et de Bary, établissent que le

protoplasme des plantes et des animaux est une substance identique au sarcode de Dujardin.

Leydig définit, en 1866, la cellule : *une masse de protoplasme munie d'un noyau*, et Max Schultze, en 1861, *un amas ou un grumeau de protoplasme doué de propriétés vitales*.

Mais si l'idée émise à cette époque, par les savants, de la constitution de la cellule, persiste, il n'en est pas de même de son origine. La théorie de la genèse des cellules émise par Schleiden et Schwann ne tarde pas à être renversée.

En 1835, Mohl décrit exactement le mode de division des cellules, d'une algue filamenteuse, le *cladophora*.

Plus tard, il observe la division cellulaire dans les grains de pollen.

Il constate la division du noyau avant celle de la cellule.

En 1841, Unger s'élève contre la théorie de Schleiden et démontre que les cellules se forment par division de cellules préexistantes.

Puis Nœgeli formule la loi suivante : *Les cellules-mères donnent naissance à deux ou plusieurs cellules-filles* par un processus de division observé pour la première fois par Mohl.

En même temps Bergmann, Liébold, Vogt, Kölliker, Bischoff, Coste, Remak, montrent que l'œuf se transforme en un amas de sphères de segmentation par divisions successives de son vitellus et que finalement ces sphères de segmentation se transforment en cellules.

En 1841, Remark va plus loin, il admet que la division est le seul mode de multiplication de la cellule animale.

Et enfin en 1845, Virchow formule le fameux axiome *omnis cellula e cellula* qui résume l'état de la cytologie, il y a une quarantaine d'années.

La dernière période qui remonte à l'année 1865 et qui va jusqu'à nous, comprend, tous les travaux approfondis de la structure et du rôle des différentes parties de la cellule.

Les méthodes nouvelles mises en jeu à l'aide des réactifs et du perfectionnement du microscope montrent que la cellule est un organisme très complexe. A côté de l'histologie est venue se déplacer, depuis une trentaine d'années, une science nouvelle pour ainsi dire, la *cytologie* qui, à elle seule a provoqué un nombre considérable de recherches.

Nous partirons presque toujours de la cellule ou initiale, ou arrivée à un degré déterminé de différenciation dans le règne végétal ou animal pour favoriser la compréhension des phénomènes que nous tenterons d'expliquer.

La théorie cellulaire repose essentiellement sur cette donnée que les êtres organisés, animaux et végétaux, sont constitués par parties élémentaires analogues, les cellules, qui sont, selon l'expression de Turpin, autant d'individualités distinctes, isolables, douées d'une vie propre, les propriétés vitales, n'étant qu'une des propriétés mêmes de chacun des éléments réunis pour le constituer.

Comme l'a dit Claude Bernard : La cellule est l'image de tout l'organisme, si élevé qu'on veuille le choisir. Kolliker dans la 5^e édition de son *Traité d'histologie* (1868) s'exprimait ainsi :

« L'état actuel de la science histologique durera aussi longtemps qu'il ne nous sera pas donné de pénétrer plus profondément dans la structure des êtres vivants, telle que nous la concevons aujourd'hui et de découvrir les éléments dont se compose ce que nous tenons aujourd'hui pour simple. S'il était possible un jour de voir les molécules qui composent la membrane des cellules, les fibres musculaires, l'axe des tubes nerveux, etc., si l'on pouvait pénétrer les lois de la juxtaposition de ces molécules, celles du développement, de l'accroissement, du fonctionnement enfin de ce qu'on appelle aujourd'hui les parties élémentaires, alors une nouvelle ère s'ouvrirait pour l'histologie et le fondateur de la loi de formation des cellules ou d'une théorie moléculaire serait célèbre, autant et même plus que le créateur de la doctrine d'après laquelle tous les tissus animaux se composent de cellules ».

Plus d'un savant s'est efforcé de réaliser le rêve de Kolliker ; les molécules organiques de Buffon, les plastidules de Hœckel, les microzymas de Béchamp, marquent autant d'essais dans cette voie.

Aujourd'hui, comme il y a plus de 60 ans, la cellule nous apparaît comme l'unité morphologique de la matière vivante, c'est-à-dire la forme sous laquelle puisse se présenter la matière organisée, de manière

à manifester les propriétés vitales qui caractérisent les êtres vivants.

On sait de plus que la cellule-œuf ne perd à aucun moment son noyau, qu'il n'existe pas de masses protoplasmiques indépendantes privées de noyau et jouissant d'une vie propre.

Les recherches de Nausbaum, Gruber et Balbiani sur la mérotomie des infusoires ont démontré que la cellule est constituée par deux éléments fondamentaux : le protoplasma et le noyau. Ces deux éléments isolés l'un de l'autre, sont incapables de vivre pour leur compte.

La cellule est donc un tout complexe, indivisible.

Action des matières colorantes sur le protoplasme vivant. — En général le protoplasme n'absorbe pas les matières colorantes tant qu'il est vivant.

En 1879, Brandt, Certes et Henneguy ont démontré la possibilité de colorer le protoplasme par les couleurs d'aniline. Henneguy démontre qu'une solution de brun de Bismarck, à condition qu'elle soit bien neutralisée par une addition de craie, puis filtrée, colorait la substance vivante sans la tuer, tandis que la mort survenait avant la coloration si on faisait agir la substance en lui laissant l'acidité qu'elle présente en solution aqueuse normale.

En plaçant une infusoire, *paramœcium aurelia* dans une solution faible de brun de Bismarck, on voit que les vacuoles de l'animal prennent d'abord une teinte jaune, puis la coloration envahit le protoplasme, mais le noyau reste d'abord incolore et devient plus visible qu'à l'état normal.

M. Henneguy a pu conserver pendant plus de quinze jours, dans un verre de montre, des infusoires ainsi colorés ; à la longue le noyau se chargeait également de matières colorantes et prenait une teinte plus foncée que le protoplasme. Cette coloration du noyau s'observe d'emblée chez certains infusoires tel que *nyctotherus cordiformis*.

En injectant sous la peau des grenouilles une assez forte dose de brun de Bismark, M. Henneguy a constaté qu'au bout de quelque temps tous les tissus étaient teints uniformément en jaune foncé, la substance musculaire avait surtout une teinte très marquée, les grenouilles ne paraissaient nullement incommodées. Celles sous la peau desquelles il avait injecté d'autres couleurs d'aniline, de la fuschine, du rouge ponceau, du bleu soluble à l'eau, du vert de méthyle, du noir d'aniline, avaient la peau, les muqueuses et la plupart des tissus vivement colorés.

Mais en examinant avec soin ces tissus au microscope il a pu se convaincre que la substance fondamentale du tissu conjonctif était seule colorée ; et que les cellules ainsi que la substance musculaire restaient tout à fait incolores.

Depuis ces premiers travaux on a beaucoup étendu les recherches, dans la voie de la coloration du protoplasma vivant. Pfeffer (1886) a publié sur ce sujet un travail étendu, et tous les histologistes connaissent la méthode de coloration des nerfs vivants par le bleu de méthylène, si heureusement emplo-

yée pour l'étude des terminaisons nerveuses par Ehrlich (1886) Retzius et d'autres.

La cause de cette élection est encore inconnue. Pour Ehrlich, l'influence de l'oxygène est nécessaire pour que l'élection se produise. Cependant cette condition n'est pas indispensable.

Les cellules nerveuses ont besoin de présenter une réaction alcaline. Les fibres nerveux seraient de trois sortes : les unes acides, les autres neutres, et les troisièmes alcalines.

Tandisque le protoplasme vivant se colore difficilement, le protoplasme mort, au contraire, prend facilement les matières colorantes, et cette propriété est utilisée journellement en histologie et en cytologie.

Constitution chimique du protoplasme. — Si nous essayons de nous faire une idée de la constitution chimique du protoplasme, nous voyons que nos connaissances à ce sujet sont très imparfaites, car ce n'est pas un corps défini, mais un mélange de substances très complexes impossibles à analyser.

D'une façon générale, on le considère comme formé par du carbone, de l'hydrogène, de l'azote, de l'oxygène, du soufre, du phosphore, du fluor, du chlore, du silicium, du sodium, du potassium, du calcium, du magnésium et du fer.

Mais ce sont les substances albuminoïdes qui entrent pour la plus grande part dans sa constitution.

On a cependant pu étudier quelques-uns de ces corps, tels que la fibrine, la lécithine, la globuline,

la plastine, la nucléine, qui sont toutes des substances très complexes.

Sans connaître exactement leur constitution chimique, on sait que leur poids moléculaire est très élevé. Schutzenberger attribue à l'albumine la formule $C^{60}H^{400}A^{16}O^{30} = 1364$.

Quoiqu'il en soit, nous ne connaissons pas l'agencement dans l'intérieur de la cellule, des molécules, d'albumine, de lécithine, de nucléine, etc., mais nous sommes autorisé à penser que la masse protoplasmique d'une cellule est constituée par un assemblage de molécules très complexes, de différents corps, dont l'échafaudage est si savant que pendant longtemps encore nous nous heurterons à des difficultés considérables avant de pouvoir en dresser le plan.

Cela cependant ne doit pas nous empêcher de tenter des hypothèses qui pourront nous permettre de creuser un peu plus profondément le sillon tracé depuis déjà si longtemps au sujet de la constitution chimique du protoplasme.

CHAPITRE II

Levure. Constitution chimique.

Nous nous adresserons, pour faciliter la compréhension du problème, à des êtres mono-cellulaires le plus souvent.

Considérons par exemple une cellule de levure. Nous savons que les levures sont des organismes mono-cellulaires (des champignons rangés actuellement dans l'ordre des ascomycètes) et voyons ce que nous savons de leur constitution chimique :

L'étude de la constitution chimique de la levure a de beaucoup précédé celle de ses propriétés comme être vivant. Cela se conçoit puisque avant que Pasteur renversât si magistralement la théorie de la génération spontanée, Liebig considérait la levure comme une matière organique en voie de décomposition, entraînant la destruction du sucre. Kunckel déjà, en 1799, démontra qu'en la décompo-

sant par la chaleur elle produit un sel volatil d'ammoniaque.

Mais depuis longtemps déjà on sait que la levure est un ensemble de cellules vivantes complexes, en voie de mutation continue qui non seulement, se modifient pendant la fermentation, mais qui mises dans de mauvaises conditions changent de propriété du jour au lendemain.

Nous prendrons pour base les résultats fournis par Liebig et les auteurs qui l'ont suivi dans cette étude :

Levure basse.

Liebig carbone. . .	34,56
azote. . . .	7,41
soufre	0,6854

Rayman et Kruis ont étudié le *S. cerevisiæ* resté quatre ans dans la bière qu'elle avait fabriquée. L'analyse élémentaire de cette levure a donné :

Carbone . . .	57,2
Hydrogène . .	7,7
Azote	3,2
Cendres . . .	1,6

A côté de ces chiffres une autre analyse de Liebig donne :

C. 30 o/o	C. 30 o/o
4. 19 o/o	H. 19 o/o
A. 2. 101 o/o	Az. 101 o/o
O + S 46 o/o	O + S. 46 o/o

Ces chiffres montrent de quel degré de plasticité jouit un globule de levure qui malgré ces variations si grandes, conserve ses propriétés et ses fonctions.

Cendres. — Quant aux cendres, les unes sont incorporées dans la cellule de levure par diffusion d'autres y sont des éléments physiologiques.

La proportion des cendres varie en général entre 6 et 7 o/o dans les levures fraîches. Leur composition aussi est variable comme le montre le tableau suivant :

	I	II
Acide phosphorique	46,9	53,9
Silice.	1,8	»
Potasse	36,3	28,8
Soude	0,2	1,9
Magnésie	5,0	6,5
Chaux	1,3	4,5
Chlore et soufre	traces	6,4
Oxyde de fer et pertes	4,1	7,3
	<u>95,6</u>	<u>105,3</u>

I. — Représente une levure haute;

II. — Une levure basse.

Lintner donne comme moyenne.

Acide phosphorique	50-60
Silice.	1-34
Potasse et un peu de soude	33-49
Magnésie.	6-12
Chaux	5-47
Hydrogène sulfuré.	0-56
Oxyde de fer	0-50
	98-08

Nous voyons dans ces tableaux la proportion très grande de Cao qui existe dans les levures, soumis à cette dernière analyse, on peut donc conclure Cao, n'entre pas dans le globule de levure au même titre que KOH ou que Mgo.

On comprendra, en effet, que la levure élevée dans une eau calcaire ou séléniteuse, aura une autre composition minérale que la même levure élevée dans des eaux plus douces :

De plus ce phosphate de chaux qui s'introduit ainsi dans le globule de levure peut intervenir dans la physiologie en modifiant par exemple la composition de ses phosphates. Il peut aussi intervenir dans leur nutrition en modifiant la composition du moût.

Les eaux qui servent à faire les bières de Burton sont très riches en gypse. En réagissant sur les phosphates du malt, il n'est pas douteux qu'elles n'amènent des déplacements de la potasse qui peuvent la rendre plus ou moins assimilable.

Dans les corps nouveaux formés la levure puise ses éléments nutritifs physiologiques et s'imprègne des autres :

Dans ses tissus peuvent alors se produire des réactions nouvelles. On voit par là à quel ensemble complexe d'actions chimiques et physiologiques peut correspondre ce qu'on appelle la composition minérale d'une levure.

Elle dépend à la fois de la levure et du milieu.

Pour donner une idée des variations qu'elle peut présenter, il suffit de dire que Lott ayant analysé les cendres de deux échantillons de levure, l'un A, élevé dans une eau très douce, l'autre B, provenant d'une brasserie de Burton, a trouvé les nombres suivants :

	A.	B.
Phosphate de potassium . . .	93-9	63-1
Phosphate de magnésium . . .	5-6	21-00
Phosphate de calcium . . .	traces	13-6
Alumine	0-5	2-3
	100-0	100-0

Analyse immédiate. — Jusqu'à présent, l'analyse élémentaire ne nous a appris que peu de chose ; Quant à l'analyse immédiate, elle n'a pas donné non plus des résultats bien satisfaisants ; on sait, cependant que la levure est constituée par de la matière azotée ;

Matière hydrocarbonée. — Ses caractères se rapprochent de la cellulose végétale.

Traitons la levure par une solution de potasse très

étendue, le liquide alcalin filtre, prend une couleur jaune clair.

Il est précipité en flocons, par tous les acides qui développent ensuite une odeur très sensible d'hydrogène sulfuré ; seul l'acide acétique redissout le précipité formé quand on en ajoute un excès.

Ce précipité floconneux et blanc à l'état humide se laisse difficilement laver, et prend en se desséchant la consistance et l'aspect de la corne. Redissout dans l'acide acétique, il en est précipité par le cyanure jaune et le cyanure rouge. L'acide chlorhydrique concentré le colore de suite en violet, puis en bleu. Son caractère de matière albuminoïde n'est donc pas douteux.

Matière azotée. — Lavons à grande eau pendant huit jours le précipité obtenu par l'acide sulfurique, tout l'acide est enlevé, la substance desséchée à 100° est alors jaune de succin, sa poudre chauffée s'électrise facilement. Elle brûle sans résidu, avec l'odeur de la corne, son analyse élémentaire a donné les nombres suivants :

Carbone	55-53
Hydrogène	7-50
Azote	14-01
Oxygène	22-96
	100 »
Carbone	54-92
Hydrogène	8-02
Azote	12-50
	24-56
	100 »

Mucilages et gommes. — A côté de la matière hydrocarbonée et azotée de la levure, on trouve aussi des mucilages et des gommes. Son mucilage est une sorte de mucilage végétal analogue à celui de certains champignons et des Lichens, il est soluble dans l'eau chaude.

M. Béchamp d'abord, M. Schutzenberger ensuite ont rencontré dans l'extrait de levure spontanément altérée une matière gommeuse.

Salkowski l'a retrouvé dans de la corne pressée, mais comme il a opéré sur une levure débarrassée de son amidon, l'origine de l'hydrate de carbone qu'il a trouvé et auquel il donna la formule $C^{12}H^{22}O^{11}$ est un peu douteuse. Hessenland, Low, Liebermann et Bitto ont retrouvé ces matières gommeuses dans la levure.

D'où parviennent-elles ? très probablement de l'enveloppe du globule de levure ; la preuve c'est qu'en continuant à faire bouillir avec de l'eau des enveloppes cellulaires déjà épuisées par une longue décoction, on continue à en extraire du mucilage, en quantité, il est vrai de plus en plus petites.

Nøgeli pense pourtant qu'avec le temps on transformerait toute l'enveloppe du globule en une substance gommeuse soluble dans l'eau :

Ces mucilages dissous dans l'eau ou la potasse étendue sont certainement eux-mêmes des mélanges complexes dans lesquels, il y a sûrement autre chose que des groupements à six atomes de carbone.

C'est ce qu'a montré Hessenland; il prépare la gomme de levure en faisant bouillir de la levure fraîche trois fois, pendant six heures avec un peu de chaux, précipité de suite la chaux par l'oxalate d'ammonium et la gomme par l'alcool; il en obtient environ 6,5 o/o avec les levures hautes ou basses; le pouvoir rotatoire de cette gomme est le même, que la levure soit haute ou basse.

Hessenland a voulu voir si la levure renfermait d'autres hydrates de carbone; il a oxydé directement la levure par l'acide nitrique; les levures haute et basse ont donné de petites quantités d'acide monosaccharique :

Il y a en outre des Pentaglucoses que l'on peut mettre en évidence par le furfurol.

Cellulose. — Considérons l'enveloppe de la levure; nous avons dit qu'elle présente les réactions de la cellulose. Libermann et Bitto la préparent en faisant digérer au bain-marie de la levure avec de l'acide chlorhydrique étendu de son volume d'eau et un peu de chlorate de potasse; ils chassent le chlore, étendent d'eau, laissent déposer, décantent, et font bouillir le résidu pendant une demi-heure d'abord avec une dissolution à 1.25 o/o d'acide acétique, puis avec une liqueur à 1.25 o/o de KOH. Le résidu donne la réaction du chloroiodure de zinc et ne contient que 1.8 o/o de cendres.

Nous voyons donc qu'il y a dans le globule de levure toute une série de transitions entre les parties les plus solides et les plus résistantes de son enve-

loppe et les matières qui sont en dissolution dans le liquide protoplasmique ; cela n'est pas très étonnant si on admet que l'enveloppe résulte de la coagulation, de la condensation, sur le pourtour de la cellule d'une matière élaborée par le plasma ; avant de se déposer, elle doit être à l'état dissous, de même une fois faite, elle peut se défaire par un processus inverse de celui qui l'a formée, le phénomène de coagulation étant toujours réversible.

Ce sont des phénomènes plus ou moins analogues qui, donnent naissance aux couches plus ou moins compactes et résistantes dans les globules d'amidon.

On peut admettre que la même marche est suivie dans la cellule végétale pour la formation de la membrane cellulosopectique qui en constitue l'enveloppe protectrice.

Relations des diastases avec la stéréochimie de la molécule de sucre. — Depuis la découverte de la zymase faite par Edouard Buchner en 1897, on sait que la levure secrète une diastase qui est maintenue dans son intérieur et que c'est cette diastase qui est le véritable agent de la dislocation du sucre en alcool, acide carbonique, glycérine et acide succinique.

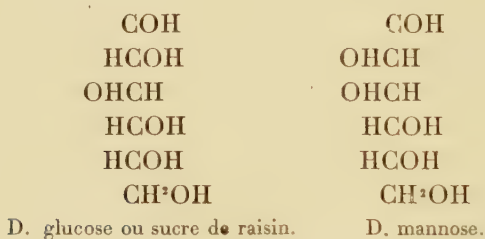
Une preuve militant en faveur de la thèse que nous soutenons va nous être fournie par l'action des diastases sur les sucres.

Quelle relation y a-t-il entre la diastase d'une cellule de levure et le sucre qu'elle décompose ?

Et pourquoi une levure donnée s'attaque-t-elle à un sucre de formule de constitution *déterminée* ?

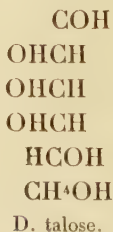
M. Fischer admet qu'il y a une relation intime entre la constitution moléculaire de la diastase et celle du sucre.

Considérons, par exemple, les *hexoses*. Les deux aldohexoses les plus facilement fermentescibles sont le d. glucose et le d. mannose dont les formules sont les suivantes :



Ils ne diffèrent que, parce que, autour du premier carbone asymétrique, les groupements de H et de OH sont de sens inverse. Le d. galactose est moins facilement fermentescible pour la majorité des levures.

Mettons en regard le d. talose dont la formule est la suivante :



Nous savons que la zymase est incapable de faire fermenter ce d. talose. Donc cette zymase dans son action est sensible à des influences stéréochimiques, c'est-à-dire qu'elle tient compte de l'arrangement des molécules dans le groupement. Elle refuse de disloquer certains groupements très voisins cependant de ceux qu'elle attaque.

De plus nous savons qu'une cellule de levure qui est placée dans un jus sucré, a deux modes de vie à sa disposition. Si elle est semée en surface et qu'elle ait à sa disposition suffisamment d'oxygène, elle donnera, un grand nombre d'autres cellules de levure.

Elle vivra de la vie végétale. Si au contraire on l'introduit dans le liquide renfermant peu ou pas d'oxygène, elle empruntera pour se maintenir son oxygène au sucre qui lui aurait servi de nourriture dans toute autre circonstance, mais cet oxygène elle ne pourra le détacher de la molécule de sucre qu'autant que la constitution moléculaire de sa diastase sera en rapport avec la constitution stéréochimique de la molécule du sucre. Si la cellule de levure continue à vivre dans ces conditions, on dira qu'elle s'adapte au milieu. L'adaptation au milieu sera donc fonction ici de la constitution moléculaire des éléments mis en présence. De plus pour continuer à vivre à l'abri de l'oxygène de l'air, il lui faudra comme nous le disons, emprunter son oxygène à l'oxygène du sucre. Mais la dislocation qu'elle devra produire dans la molécule, de sucre, elle la produira à l'aide d'une diastase que Buchner appelle *Zymase*. Cette diastase

sera par sa composition en rapport avec la structure moléculaire de la cellule de levure qui va la sécréter. En effet, s'il n'en était pas ainsi, toutes les levures placées dans les conditions énoncées plus haut devraient être capables de disloquer le même sucre pour en faire de l'alcool et de l'acide carbonique. Or, il n'en est pas ainsi et chaque diastase est spécifique et tient sa spécificité de l'arrangement des éléments qui constituent la molécule chimique du protoplasme de la cellule de levure qui la sécrète.

On peut même ajouter que pour satisfaire à cette règle, une levure déterminée devrait être alors capable de faire fermenter tous les sucres, quelle que soit la composition de ces derniers. Or ce qui caractérise justement une levure, c'est qu'elle a besoin pour travailler, d'un sucre ayant une composition chimique déterminée. C'est cette propriété d'une levure à s'attaquer de préférence à un sucre de composition déterminée, qui constitue sa *spécificité*.

CHAPITRE III

Immunité.

Immunité contre les maladies infectieuses, immunité, naturelle et immunité acquise :

Immunité contre les microbes et contre les toxines.

Immunité naturelle contre les microbes ;

Les microbes ne sont pas éliminés de l'organisme réfractaire par la voie des émonctoires.

L'immunité naturelle se réduit à la digestion des microbes.

Résorption des microbes dans l'organisme réfractaire.

Rôle de l'inflammation dans l'immunité naturelle. Chimiotaxie des leucocytes et englobement des microbes. Phagocytose.

Diverses catégories de phagocytes. Macrophages et microphages.

Mécanisme de l'action des phagocytes.

On avait signalé l'immunité naturelle à l'égard de certains virus et de maladies comme la syphilis et la variole.

Jetons un coup d'œil d'ensemble. Tout le monde admet que, à côté de l'immunité naturelle, existe l'immunité acquise.

L'immunité acquise peut être naturelle, mais à la suite d'une atteinte de maladie.

L'immunité acquise par voie artificielle trouve son exemple dans le cas de la variole avec le virus varioleux.

Dans cette immunité on reconnaît une immunité spécifique.

Ex. : Un homme réfractaire à la peste bovine, l'est aussi à la péripneumonie des bovidés.

Sur quoi repose l'immunité. — Les microbes agissent par des produits toxiques.

Est-ce que l'immunité de l'homme repose sur l'immunité contre les toxines ou si c'est le microbe qui joue le grand rôle ?

Ex. : Le Hérisson est réfractaire à toutes sortes de poisons, de même contre le virus de serpent.

On peut trancher la question par la négative. Elle ne repose pas sur l'immunité contre le poison.

Ex. : D'un streptocoque vivant sur une tumeur maligne qui quelquefois rétrocede ; lorsqu'on étudie systématiquement son action, on voit que son injection peut être redoutable. On a alors préparé des toxines microbiennes qui lorsqu'elles sont actives sont très graves en injections.

Ex. : Sur des cancers inopérables de l'utérus, on a pris du micrococcus prodigiosus, qui, injecté à des animaux, a failli les faire mourir. Et pourtant ce microbe est inoffensif.

Donc ici l'immunité naturelle ne repose pas sur l'immunité contre les toxines.

Elle existe d'abord contre les microbes qui élaborent des toxines, quand ils se sont établis dans un endroit favorable.

On sait depuis longtemps que les poisons de l'organisme sont éliminés, en tout ou en partie, et que les reins jouent un très grand rôle. Mais les reins ne sont pas le seul émonctoire de l'organisme, certains poisons passent dans la sueur ; d'autres disparaissent sans être éliminés, probablement qu'ils sont complètement disloqués. Chaque organe se débarrasse-t-il des bactéries ?

M. Flugge a voulu donner une idée solide à cette hypothèse, et il a chargé son élève, Wyssokowitch, d'établir comment se comportent les reins à la suite de l'introduction des microbes.

Les expériences de Wyssakowitch ont donné des résultats négatifs.

Il a vu un grand nombre de microbes ne paraissant jamais dans les urines, et que les reins étaient incapables de se débarrasser des microbes.

Il a établi que même au bout de quelques minutes il est impossible de retrouver dans le sang quelques microbes.

Donc on voit la grande rapidité avec laquelle ils disparaissent.

Ce fait a été souvent mis en évidence par des recherches très consciencieuses.

D'abord lorsqu'il y a des lésions du rein, quelques microbes peuvent passer (expérience très délicate).

Il faut injecter de grandes quantités de microbes avec très peu de liquide, ne jamais retirer l'urine avec une sonde :

M. Métin a fait une suite de recherches sur ce sujet ; il injecte des quantités suffisantes de microbes chez un lapin. Il sacrifie le lapin, puis ouvre le corps prend la vessie, brûle la surface et introduit une pipette, il ensemence l'urine et constate que l'urine ne renferme pas de microbes.

Donc pas de microbes dans l'urine.

Il y a bien des cas où l'urine renferme des microbes (Ex. : dans la fièvre typhoïde). Mais ce fait est dû à des lésions qui se produisent dans le rein ; cependant les microbes disparaissent :

Que deviennent-ils ?

Comment l'organisme arrive-t-il à les détruire de son sein ? Il les résorbe. Cette résorption n'est autre chose que la digestion *intra-cellulaire*.

Les recherches sur ce processus ont amené à supposer que très probablement la disparition des microbes est due à une digestion intra-cellulaire. Les microbes servent de nourriture à des amibes. Prenons la daphnie.

Considérons son tube digestif et sa cavité générale, nous ne constatons la présence d'aucun vaisseau sanguin. Cependant il possède un cœur, avec un liquide sanguin dans lequel se trouvent des globules blancs ressemblant aux globules blancs de l'organisme humain. Cet animal est sujet à contracter des maladies, l'une principalement est due à un blasto-

mycète qui produit des spores très longues. Il avale ces spores et pendant les mouvements péristaltiques, il y a effraction de dedans en dehors.

Les globules blancs adhérents aux globules étrangers, cette spore subit alors une dégénérescence particulière.

Elle devient rugueuse irrégulière et se transforme en une masse jaune.

Cet organisme s'appelle *monospora*.

Si pour un certain espace limité, on a un trop grand nombre de daphnies, elles arriveront à *succomber*.

Donc c'est que l'immunité est limitée.

Dans ce cas la spore donnera un bourgeon qui redonnera des conidiés.

Alors les globules blancs ne se reproduisant plus, seront dissous par les champignons et ces globules seront remplacés par les cellules du champignon.

Bien entendu l'organisme de la daphnie est très éloigné de l'organisme humain.

Nous savons que la bactériodie charbonneuse, tue un grand nombre de mannifères, mais est incapable de tuer aucun animal à sang froid.

Koch dit que si ce bacille est introduit dans les sacs lymphatiques de la grenouille, au bout de 24 heures on le trouve sous forme de cellules rondes à l'intérieur desquelles on retrouve la bactériodie.

Donc la grenouille renferme une cellule capable de nourrir la bactériodie charbonneuse.

Or depuis longtemps on se méfiait des globules blancs, le pus était considéré comme quelque chose de très mauvais.

Dans l'intérieur des globules, la bactériodie est incapable de manifestations vitales, sauf dans quelques cas.

Donc il y a quelque chose dans les globules blancs qui tue la bactériodie charbonneuse.

On a vu que chez le chien, le processus était le même que chez la poule.

M. Hess a publié des observations exactes sur le mécanisme de la destruction de la bactériodie charbonneuse sur les chiens et poules réfractaires :

En général dans le tissu cellulaire sous-cutané, il y a très peu de globules blancs, or, après l'introduction de microbes, il y a au contraire afflux. C'est le résultat d'une inflammation exsudative. Elle peut n'être pas grande au point de vue clinique, mais dans cette inflammation ce qu'on observe, c'est la quantité de globules qui sont extravasés.

Si nous avons un microbe comme le *cocco-bacille* du choléra des poules, nous voyons que peu de temps après on a un corps envahi :

Tandis que chez le cobaye, il y a peu de liquide d'exsudation, on a un peu d'hyperhémie, mais un très grand nombre de globules blancs.

Loi. — Chaque fois qu'il y a immunité naturelle, il y a inflammation *exsudative*.

Pourquoi les globules blancs arrivent-ils juste à l'endroit infecté :

C'est parce que ce sont des cellules sensibles.

Pfeiffer a reconnu que les spermatozoïdes de certaines plantes sont attirées par l'ovule à la suite de sécrétions qui excitent la sensibilité des spermatozoïdes (Ex. *Acide malique*). C'est la chimiotaxie ou odorat des spermatozoïdes qui les guide vers l'ouverture de l'ovule. Donc il y a dans ce cas, chimiotaxie positive. D'autres sécrétions au contraire repoussent les spermatozoïdes :

MM. Massard, Ch. Bordet et Leber, ont vu que en introduisant dans l'organisme des tubes de verre renfermant certaines solutions, ces solutions excitaient la chimiotaxie positive ou négative. Donc les globules blancs sont des cellules mobiles et sensibles ; c'est pourquoi ils peuvent arriver juste dans l'endroit *infecté*.

Il faut encore que se produise *l'englobement* des bacilles ; lorsque les bacilles sont englobés, ils peuvent rester plus ou moins longtemps vivants et même quelquefois digérer la cellule impuissante à les digérer.

Le microbe peut attirer le leucocyte. Mais quelquefois le leucocyte s'arrête devant le microbe.

Lorsque le microbe est englobé et qu'il reste vivant, il peut amener une maladie *chronique* :

Il y a des cellules qui ne sont pas leucocytes et qui peuvent jouer un rôle dans l'infection microbienne.

Certains leucocytes ne jouent pas de rôle phagocytaire. Quand on examine une goutte de sang, on

constate que les globules blancs ont peu de protoplasme, un gros noyau presque entièrement constitué par la substance chromatique (Ex. bleu de méthylène).

Ce sont des cellules jeunes (lymphocytes), semblables à celles de la rate. On a la même chose dans les ganglions lymphatiques.

Donc celles-là ne sont jamais phagocytaires. Ces lymphatiques peuvent se transformer en deux catégories d'éléments.

Il y en a d'autres dans lesquelles, il y a une très grande quantité de protoplasme. Une grande quantité de suc nucléaire incolore, le protoplasme est coloré faiblement, on les appelle aussi lymphocytes, mais pour éviter la confusion on les appelle mononucléaires. Ils sont très aptes à englober les *microbes*.

Mais le petit lymphocyte suit encore une autre voie de transformation, la chromatine pâlit, est de moins en moins colorable, il est pâle, et quelquefois même tout à fait incolore, mais dans l'intérieur se trouvent des granulations, ce sont des granulations de Ehrlich ou Mastzellen. Granulations qui se colorent souvent comme les microbes. En général ces leucocytes ne fonctionnent jamais comme phagocytes, mais sont très fréquents dans la lymphe.

Cependant leur connaissance est importante parce qu'on les confond avec les microbes. Comment faire le contrôle ? Si elles sont autour d'un noyau

qui se colore mal par les couleurs d'aniline basique, ce sont des mastzellen.

Globules blancs polynucléés. — Ce sont des éléments plus petits que les mononucléaires. Ils ont un seul noyau, mais leur dénomination est inexacte. Ils provoquent plus facilement la diapédèse. Leur protoplasme n'est pas coloré par les substances colorantes basiques, mais acides.

Ces cellules ont un grand nombre de granulations, on les appelle pseudo-éosinophiles.

Eosinophiles. — Ils ont des granulations sphériques. Ils sont colorables par l'éosine mais sont en très faible minorité dans le sang humain.

Leur rôle entier est inconnu. On sait (Mesnil) que les éosinophiles sont également des phagocytes.

Donc c'est une variété de leucocytes à noyaux polymorphes.

En dehors, il y a les cellules fixes qui sont capables d'englober les microbes, mais ce sont des globules mononucléaires.

Les cellules de la pulpe splénique, des vaisseaux lymphatiques, sont aussi capables de les englober.

On a appelé macrophages toute cellule amiboïde capable de détruire des cellules étrangères ou des microbes.

Microphages. — Ce sont des leucocytes à noyaux lobés, accolés à la paroi des vaisseaux.

CHAPITRE IV

Immunité.

Rôle des phagocytes dans l'immunité naturelle contre les microbes. — Phagocytes dans l'immunité contre le charbon bactérien, contre les anaérobies pathogènes, contre les spirilles, les cocci, les blastomycètes. — Phagocytes des microbes et des parasites d'origine animale.

Pouvoir bactéricide des humeurs. — Alexines de H. Buchner. — Complexité de ces substances. — Cytoses et fixateurs. — Compléments et ambocepteurs. — Leur origine, leur distribution dans l'organisme et leur rôle dans l'immunité naturelle.

Prenons la bactériémie charbonneuse ; certains animaux y résistent. L'organisme se défend par la phagocytose. Les globules blancs englobent les bactériemies et les détruisent.

Quelquefois il suffit de 3 heures ; dans d'autres cas la destruction dure plus longtemps, nous attendrons le moment où nous n'aurons plus de bactériemies, nous prendrons l'exsudation, nous l'inoculerons à une souris, et nous verrons que la souris prendra le charbon.

Prenons une culture de bactériidie charbonneuse introduite à un lapin ou à un cobaye, une souris, un mouton ; dans ces conditions, l'introduction provoque la formation d'un œdème. Dans l'exsudation, il n'y a presque pas de leucocytes. Donc, la chimiotaxie est négative.

Si nous injectons à un lapin directement dans la circulation, nous avons une phagocytose limitée ; mais cette phagocytose dure peu, car les bactériidies englobées se développent à l'intérieur des leucocytes.

Donc la phagocytose coïncide avec un état réfractaire.

L'absence de phagocytose correspond à la sensibilité.

Autrefois on confondait le bacille du charbon symptomatique avec la bactériidie charbonneuse, l'une est pathogène pour certaines espèces animales.

De plus, c'est un microbe qui rencontre toujours une résistance très grande dans l'organisme.

Débarrassons le microbe de sa toxine par la chaleur, sans tuer sa spore, dans ces conditions nous voyons que l'animal ne prend pas le charbon symptomatique.

Leclainche et Vallée ont étudié le mécanisme de ce phénomène ; ce fait paradoxal s'explique comme suit :

Les animaux sont réfractaires au bacille, mais sensibles à sa toxine, il n'y a pas infection mais empoisonnement.

Donc l'immunité naturelle ne correspond pas à la sensibilité de la toxine.

Exp. Leclainche et Vallée.

Ils prennent une culture, la chauffent à 80°, ce qui est suffisant pour détruire sa toxine, mais sans tuer la spore ; ils enveloppent la spore dans un tube de gélose et l'introduisant sous la peau du lapin ou du cobaye, ils constatent que l'animal meurt par intoxication, les leucocytes arrivant bien à la partie superficielle de la gélose. Les spores, sous l'influence des humeurs que l'animal a produites, ont déjà redonné des bacilles, refait de la toxine et infecté l'organisme.

Introduit, ce tube, sous la peau, écrasons-le avec le doigt, l'animal reste indemne, parce que les spores deviennent vite la proie des phagocytes. Vaillard a refait l'expérience pour le bacille du tétanos. Ce bacille est anaérobie et l'organisme humain est réfractaire au bacille, sauf à sa toxine.

Si le bacille est introduit sans toxine, il ne prend pas le tétanos ; il se produit tout au plus une réaction *locale*. Comment prend-on le tétanos ? Lorsque le bacille du tétanos est associé à d'autres microorganismes qui empêchent la phagocytose du *bacille tétanique*.

Le vibron septique suit la même règle. L'organisme des mammifères est réfractaire à cet organisme.

Prenons le spirille. Il y a des spirilles pathogènes pour les oiseaux.

Ex. : Le spirille brésilien qui n'est pas pathogène pour les mammifères.

Sawtchenko en a injecté dans le péritoine des cobayes et il a constaté qu'ils étaient mobiles jusqu'à leur introduction dans les phagocytes. Les levures ne font pas exception à la phagocytose.

On a prétendu que c'étaient les microbes qui pénétraient dans les phagocytes, on avait même considéré les phagocytes comme des véhicules, des microbes. Tuons les microbes, ils sont englobés quand même. Le champignon qui pénètre dans les cellules végétales, secrète une diastase qui dissout la cellulose.

On a pensé que l'organisme avait un pouvoir plus considérable que les phagocytes. C'était le pouvoir microbien. Fodor après avoir pris du sang défibriné de lapin, a introduit des bacilles charbonneux, il a constaté qu'il n'y en avait plus.

C'est M. Flügge qui a fait faire les recherches pour démontrer que ce sont les humeurs de l'organisme qui détruisent les microbes pathogènes ; il a chargé son élève Nutaff de faire les expériences :

Ce dernier confirme que le sang défibriné de lapin détruit les bactériidies. Si le sang est chauffé à 55° il perd son pouvoir bactéricide.

En France, Bouchard, Charrin et Roger reprennent les expériences. En Allemagne, Hans Buchner, contrôle les expériences de Fodor.

Il emploie le sérum sanguin et constate que ce sérum sanguin possède le pouvoir bactéricide. Il con-

firme la découverte de *Nuttall*, et constate que ce pouvoir bactéricide est une propriété capitale.

Il arrive à cette conception que le pouvoir bactéricide du sang, provient d'une substance de nature albuminoïde inconnue qu'il appelle *alexine*. Les phagocytes joueraient un rôle *secondaire*.

Dès le début on se demande, si ce sont les alexines qui constituent le fondement de la théorie des humeurs.

Comment se présente la question ? On a vu que ce pouvoir bactéricide des humeurs ne coïncide pas avec l'immunité naturelle. De plus, certains animaux ont un sang non bactéricide. Il était difficile de fournir des preuves.

Tout récemment M. Hahn, successeur de Buchner, a été chargé de donner un résumé du pouvoir des humeurs au point de vue de l'immunité naturelle.

Il s'est donné beaucoup de mal pour prouver la thèse de Buchner, il termine enfin en acceptant qu'il faut admettre le rôle des humeurs.

Les alexines sont des substances très complexes leur pouvoir dépend de deux substances découvertes par Jules Bordet : Le pouvoir bactéricide est dû à une substance appelée *Alexine*, mais agissant en collaboration avec une autre qui prépare, le rôle de l'alexine c'est une substance sensibilisatrice. Si le microbe de la maladie correspondante est mis en sa présence, il est détruit.

M. Bordet l'a assimilé à la substance des matiè-

res colorantes (Ici l'Alexine, venait de l'animal immunisé artificiellement)

Cette même substance a été retrouvée, dans la *substance hémolytique*, M. Bordet s'est demandé si cette substance sensibilisatrice existe dans le sang des animaux réfractaires, il a retravaillé la question avec Gengou. Tous deux mettent dans le sang frais des microbes, et centrifugent ; en recueillant le sang ils veulent voir si l'alexine a été enlevée par les microbes.

Ehrlich et Morgenroth, ajoutent des globules rouges ; pour Bordet, ils sont sensibilisateurs.

Transportons les globules rouges dans l'alexine, cette dernière dissout ces globules rouges.

Si le sérum renfermait cette sensibilisatrice, elle devait se déposer sur les bacilles charbonneux.

Le résultat a été négatif. Dans quelques cas, il a pu établir l'existence d'une sensibilisatrice.

En général il n'y a pas de sensibilisatrice ou alors elle existe en très petite quantité.

Bordet et Gengou ont *conclu* que l'influence de la sensibilisatrice est presque nulle ; M. Buchner est arrivé à ce résultat que les compléments sont incapables de dissoudre les globules rouges et les microbes, lorsqu'il y a dissolution des globules rouges, il y a des ambocepteurs.

Origine des fixateurs.

Pfeiffer et Marx, ont recherché l'origine des fixateurs anticholériques.

Ils prennent un petit lapin, lui inoculent le vibrion cholérique, ils essaient ensuite tous les jours le pouvoir destructeur du sang vis-à-vis des microbes.

Ils constatent qu'à une période, où le sérum du sang est incapable d'opérer la transformation, l'extrait de la rate le fournit déjà.

Si c'est la rate qui le produit, un animal dératé ne le produira pas ; ils dératent un animal, le fixateur se développe quand même.

Ce n'est donc pas la rate seule qui le produit ; ils cherchent et constatent que ce sont les ganglions lymphatiques et la moelle des os qui le produisent.

Ils admettent donc que ce sont des organes hématopoiétiques qui le produisent. Mais les ganglions lymphatiques ne sont pas des organes hématopoiétiques.

Agglutination des microbes.

Dans son laboratoire, Ehrlich prépare du sérum de bœuf nettement agglutinatif pour les globules du lapin. Il chauffe pour détruire l'alexine et ajoute des

globules rouges, il maintient en contact le sérum normal avec le sang de lapin à 0° ; l'agglutination se fait, les globules tombant au fond du vase. Il centrifuge, il décante. Ce liquide n'est plus agglutinatif, mais est toujours hématopoiétique. Donc ces deux substances sont différentes, donc les substances fixatrices et agglutinatives sont différentes.

CHAPITRE V

Immunité.

— Immunité acquise contre les microbes.

Vaccinations anticharbonneuses, propriété préventive des humeurs provenant de l'organisme immunisé. — Fixateurs et substances agglutinatives des humeurs. — Mécanisme du phénomène de Pfeiffer. — Phagocytose dans l'immunité acquise.

— Immunité acquise contre les microbes et pouvoir antitoxique des humeurs.

— Origine des fixateurs.

Immunité. — Un grand nombre de maladies confèrent l'immunité, cependant, l'intervention artificielle peut donner l'immunité acquise.

Si on injecte dans le péritoine des microbes, on a une leucocytose. Si au bout de 24 heures on en injecte une très grande quantité pour donner la mort, l'animal réagit (ex. du vibrion cholérique, du bacille typhique).

A côté de l'immunité acquise, simple, peu durable, il y en a d'autres très durables (quelques mois et même quelques années).

Il s'agit de débrouiller ce mécanisme.

L'Immunité a été découverte par Pasteur, Roux et Chamberland. Vis-à-vis de la bactériodie charbonneuse, on a commencé par le lapin, qui peut-être immunisé contre la bactériodie charbonneuse.

Prenons un lapin vacciné et inoculé, par la bactériodie charbonneuse sous l'oreille, on a, très peu de temps après, une inflammation exsudative. Ce sont les microphages qui prédominent (on prend le sang de l'animal charbonneux) les bacilles sont détruits en quelques heures.

Si on fait un ensemencement au moment où tous les bacilles ont été englobés, on obtient encore des microbes. Donc ils vivent quelque temps encore.

Les bacilles sont donc capables d'occasionner la maladie charbonneuse mortelle; donc les leucocytes se sont modifiés. Car si on introduit à un lapin neuf la culture, il se produit une inflammation séro-sanguinolente et pas de globules blanches.

On a constaté des faits analogues sur d'autres animaux.

Chez les animaux de laboratoire, c'est le cobaye qui présente le plus de difficultés. Cependant M. Wermicke a réussi à en inoculer. De plus son exsudat est virulent pour les autres cobayes.

Puisque les animaux présentent des modifications humorales, on a pensé que les sérums présentaient des propriétés nouvelles et pouvaient renfermer des substances spéciales.

Quelquefois un sérum est préventif sans être antitoxique.

Les animaux vaccinés contre le charbon peuvent-ils donner du sérum préventif ? Oui, mais avec une grande difficulté, ce sérum est préventif pour le cobaye, et non pour le mouton même s'il est pris sur le mouton. Le cobaye présente la même difficulté à immuniser.

Marino a vu que certains cobayes manifestaient un certain pouvoir préventif.

Il y a toute une série de cobayes qui sont incapables de fournir un sérum préventif et cependant ils résistent à la bactériémie charbonneuse.

Pfeiffer a vu que le vibrion cholérique inoculé à des animaux immunisés, se transformait en granules.

Il a réussi à établir une destruction des microbes en dehors des globules blancs.

Il prend un cobaye vacciné contre le vibrion cholérique, il en injecte une grande dose et il recueille l'exsudation dans le péritoine, dans lequel il y a des vibrions modifiés, il constate la présence de granules.

Donc ici ce sont les inflammations humorales qui détruisent les microbes.

Pour Pfeiffer, c'est une loi fondamentale et les mêmes phénomènes se passent avec d'autres microbes.

Avec ses collaborateurs, Kolle notamment, il constate que la règle se vérifie moins bien cependant avec le bacille typhique qui est très résistant.

Avec d'autres bacilles, comme le pyocyanique, il n'obtient aucun résultat, le microbe reste intact, de même le rouget des pores :

A quoi est due cette contradiction entre ces phénomènes ?

La réponse a été donnée par M. Jules Bordet, qui a vu que le phénomène de Pfeiffer peut être observé en dehors de l'organisme, il prélève du sérum à un animal immunisé et à un animal frais, il introduit ce sérum et constate qu'il y a transformation en granules.

Pfeiffer pensait que la substance des humeurs devait être transformée en présence des microbes.

J. Bordet dit : Si le sérum n'est pas frais, ou frais et chauffé à 55°, il ne produit pas le phénomène. J. Bordet assimile cette substance à l'Alexine, mais le sérum de l'animal immunisé qui a perdu son pouvoir de granulation conserve un pouvoir particulier. Si à ce sérum qui ne transforme pas en granules les microbes, on ajoute du sérum neuf, il y a transformation.

Quelle est donc cette sensibilisatrice qui vient d'agir ? J. Bordet estime que son action est comparable à une action de teinture.

Erhlich et Morgenrot, ont démontré que cette substance est fixée par le vibron cholérique, le globe rouge fixe la sensibilisatrice aussi.

Erhlich, a voulu préciser et il a supposé que les vibrions fixent par l'effet d'une constitution chimique déterminée, et qu'il présente des chaînes latérales capables de recevoir des molécules de la toxine.

La molécule de l'alexine pénétrerait dans le vibron. C'est elle qui le dissout ; c'est une conception. Cette substance serait une substance *amboceptrice*.

Donc sensibilisatrice pour Bordet.

Amboceptrice pour *Erhlich*.

Pour mettre tout le monde d'accord on a donné à ces substances le nom de *fixateurs*. M. Erhlich la désigne sous le nom de complément. On a proposé le nom de cytase. Prenons l'humeur aqueuse d'un animal vacciné, cherchons les deux substances. Si les microbes s'y sont transformés, il y a les deux. En général il n'y a pas de transformation, donc pas de *cytase*.

Pour savoir si l'humeur peut transformer les microbes, il faut ajouter un sérum neuf : Eh bien ! même en ajoutant ce sérum neuf, on n'obtient aucun résultat.

Cherchons ailleurs : Produisons chez le cobaye un œdème par arrêt de la circulation ou par l'introduction de la bactériémie charbonneuse. Cherchons les deux substances, nous ne trouvons pas de microbes en *granules*.

Donc il n'y a pas d'alexine dans l'exsudation. Réactivons ce liquide, en ajoutant du sérum normal, il y a transformation, donc il y a de la *cytase*.

Prenons la lymphe, les deux substances réapparaîtront de nouveau, ajoutons des vibrions et toujours chez l'animal immunisé la transformation s'opèrera.

Donc les deux substances existent, car si le liquide ne renfermait pas les éléments cellulaires, la transformation ne se ferait pas.

Donc l'alexine est liée aux globules blancs.

Lorsqu'il n'y a pas de globules, il n'y a pas transformation. Par l'inoculation du vibron cholérique

dans la chambre antérieure de l'animal immunisé, on n'a pas le phénomène de Pfeiffer ; on aura cependant exsudation et les leucocytes viendront pour les transformer en granules. L'inoculation sous la peau sans répandre de sang ne donne pas la transformation en granules.

Au contraire, si on provoque une hémorrhagie, on a le phénomène de *Pfeiffer*.

Pourquoi alors dans le péritoine le phénomène se produit-il ? Sur l'épiploon, on constate des phénomènes de coagulation de la fibrine et les leucocytes, laissent échapper leur toxine.

Retirons l'exsudation de la lymphe péritonéale au cobaye, elle est trouble et on constate la présence de leucocytes principalement mononucléaires, la cytase s'échappe des leucocytes pendant leur avanie.

Si la théorie est exacte, il doit être facile d'empêcher le phénomène de Pfeiffer de se produire.

Il suffit d'empêcher la phagolyse.

On injecte du bouillon frais, le lendemain on injecte du vibrion cholérique, les leucocytes par l'injection de la veille ont été préparés, alors avec les vibrions cholériques, ils sont peu touchés ; on a alors dans l'exsudation, des globules blancs, en masse qui enveloppent les vibrions en très grande quantité.

Si on empêche la phagolyse, les leucocytes, peuvent englober les microbes ; donc les microbes ont subi l'influence du fixateur qui passe dans les

humeurs, tandis que l'alexine se trouve dans les globules blancs et en sort quand ces derniers ont été avariés.

On a pensé qu'il y avait *deux cytases*.

Une microcytase.

Une macrocytase.

La macrocytase aurait un pouvoir hémolytique et bactéricide à la fois.

Levaditi et Bordet prennent un cobaye bien immunisé contre le vibrion cholérique. L'injection a été faite dans le sang. Ils constatent que la transformation ne s'opère pas, parce que les cytases sont diluées dans la grande quantité de sang.

Levaditi sacrifie les animaux et il constate que dans les poumons, il y a destruction extra-cellulaire. Il y a donc eu avarie des leucocytes.

On peut donc dire que l'alexine est liée aux éléments cellulaires, qu'il n'y a pas transformation quand la quantité est insuffisante.

Et enfin que lorsqu'il n'y a pas avarie leucocytaire la destruction est endocellulaire.

Mais revenons à la question des chaînes latérales de M. Ehrlich.

Les microbes pathogènes éliminent *des toxines*, entraînés par le sang, ces produits vont irriter les cellules du corps. Le résultat de cette irritation est l'émission par les cellules, d'antitoxines qui circulent aussi dans le sang. Toxines et antitoxines se combinent et forment ensemble un corps nouveau. Les antitoxines neutralisent les produits microbiens,

mais elles laissent les microbes intacts. Les cellules irritées continuent très longtemps à former des antitoxines et à les déverser dans le sang.

Cette production se perpétue alors même que le sang ne renferme plus de toxines à neutraliser. Injecté à un animal dont le sang charrie des toxines, le sérum de ce sang qui renferme des antitoxines, aura donc une action curative due à la neutralisation des produits microbiens, mais non à la destruction des microbes eux-mêmes.

Ces sérums sont antitoxiques, ils sont spécifiques, L'antitoxine diphtérique n'agit que sur toxines du bacille de Loeffler.

L'antitoxine tétanique ne neutralise que la toxine tétanique.

L'immunisation conférée par ces sérums est le résultat d'une neutralisation chimique ; elle disparaît dès que la totalité de l'antitoxine a été fixée par la toxine.

D'autres sérums détruisent les microbes vivants ils les tuent mais sont incapables de neutraliser la toxine. C'est pour cela qu'on les appelle *bactéricides*. Les sérums antipesteux, anticholérique, antityphique sont bactéricides. Pour agir, la présence de deux corps différents leur est nécessaire. Le premier de ces corps se trouve à l'état de solution dans le sérum des organismes normaux. Ce corps, Ehrlich, l'appelle *complément*, Metschnikoff, le nomme *cytase*, d'autres auteurs *alexine*. Le second corps est la substance sensibilisatrice qu'Ehrlich appelle *ambocepteur*, parce qu'il sert d'intermédiaire entre le

microbe d'une part et le complément d'autre part.

L'ambocepteur permet au complément de se fixer, sur le microbe et de le détruire. Les sérums bactéricides ne renferment que l'ambocepteur, le complément doit être fourni par le corps animal dans lequel le sérum est injecté. Les ambocepteurs sont spécifiques. Il faut pour chaque espèce microbienne un ambocepteur spécial.

Le sang d'un animal immunisé a encore une autre action sur les microbes agents de la maladie contre laquelle cet animal a acquis l'immunité. Ce sang réunit en grumeaux microscopiques les bactéries uniformément réparties dans un liquide indifférent. C'est le phénomène de l'agglutination, dû à des substances spéciales, les agglutinines, qui sont, elles aussi, spécifiques. L'agglutinine typhique n'agglutine que le bacille d'Eberth, l'agglutinine cholérique n'agit que sur le bacille-virgule. Antitoxines, ambocepteurs, agglutinines sont autant de produits cellulaires spécifiques, en un mot.

Comment ces produits spécifiques se forment-ils ? Ehrlich admet que les cellules vivantes émettent des substances, détachent de leur corps des parcelles, destinées à lier chimiquement les corps qu'elles ont mission de rendre inoffensifs. Ehrlich les appelle chaînes latérales, évidemment pour rappeler leur rôle fixateur, enchainant. Ces chaînes latérales sont encore appelées récepteurs, parce qu'elles reçoivent et fixent les corps contre lesquels l'organisme doit être immunisé. Ces corps sont fixés par le récep-

teur au moyen de groupes moléculaires spéciaux appelés haptophores.

Pour produire les récepteurs, les cellules se désagrègent partiellement. Elles subissent de ce fait, des pertes qui doivent être comblées. C'est ce que fait l'organisme. Son activité réparatrice est même telle que les lacunes cellulaires en sont plus que comblées. Il se produit un excès de matériaux. Les cellules se débarrassent de cet excès de matériaux et le déversent dans le sang, où ils y constituent les substances actives des sérums thérapeutiques.

Les antitoxines, les ambocepteurs, les agglutinines seraient donc absolument semblables aux récepteurs des cellules de l'organisme vivant.

Ehrlich appelle *récepteurs de premier ordre*, les groupes de molécules fixant les toxines, les ferments les sécrétions cellulaires.

Les *récepteurs de second ordre* ont deux fonctions : 1^o Ils fixent les albuminoïdes de structure chimique compliquée ; 2^o Ils désagrègent ces albuminoïdes pour les rendre assimilables.

Les récepteurs de troisième ordre possèdent deux groupes haptophores. Le premier fixe les aliments, le second lie les substances circulant dans le sang et dont les propriétés sont semblables à celles des ferments. Ces deux haptophores permettent donc la réunion de deux substances qui se complètent mutuellement. De là leur nom de *complément*. Les récepteurs agissent à l'instar des ferments sur les substances qu'ils ont fixées. Ces compléments ont une

structure analogue à celle des toxines. Ils possèdent un groupe haptophore qui s'unit avec la partie complémentaire « du récepteur et sont en outre munis d'un groupe actif correspondant au complexe toxophore de la toxine.

De ce qui précède résulte que tout en acceptant, comme vraisemblable la conception des *chaînes* latérales de M. Ehrlich, on peut conclure que dans la lutte dans l'organisme entre le microbe et le phagocyte, ce n'est pas le microbe qui lutte, non plus que le phagocyte, mais deux produits de sécrétion, deux corps chimiques qui auront l'un pour l'autre une affinité qui pourra leur permettre de s'unir pour donner un corps nouveau qui sera l'antitoxine. Et cette antitoxine ne pourra être fabriquée que si la disposition des molécules de la toxine du microbe est telle qu'elle puisse satisfaire les valences de la molécule chimique de la diastase du globule blanc. En somme, c'est une combinaison chimique qui est le résultat de l'alliance de deux corps, sortant de deux usines différentes, le globule blanc et le microbe.

CHAPITRE VI

Le Vieil adage latin : « *Natura non facit saltus* » est discutable: La Nature fait des sauts.

Peut-être nous trouvera-t-on un peu hardi d'énoncer comme un article de foi un autre adage : *natura facit saltus*, que les biologistes ont refusé pendant longtemps d'admettre ; mais les résultats que nous avons obtenus, et ceux obtenus par d'autres auteurs nous permettent de maintenir, pour certaines espèces du moins cette affirmation à savoir que la nature fait des sauts. En même temps que les résultats que nous allons énoncer plaident en faveur de cette loi, ils plaident aussi en faveur de l'hypothèse que nous émettons plus haut sur la constitution moléculaire du protoplasme de la *cellule*.

Nous citerons d'abord, l'opinion émise par M. le professeur Armand Gautier qui à la suite d'études sur la variation des races et des espèces, explique dans un article très documenté de la *Revue générale des Sciences pures et appliquées* la conception que l'on peut se faire de l'organisation de la cellule.

« L'étude dit-il, du plus petit phénomène, si elle

était suffisamment analytique et complète, nous conduirait à la connaissance des lois de l'Univers, car dans l'admirable édifice de la nature, tout se tient, s'équilibre et s'enchaîne.

Pour le botaniste et le zoologiste, ce qui distingue *l'Espèce* c'est un ensemble de caractères se répétant chez un grand nombre d'individus, et pouvant se transmettre héréditairement sans que de génération en génération, de semis en semis, ces caractères communs, dits spécifiques, viennent à disparaître.

Toutefois parmi les individus d'une même espèce, des modifications sensibles peuvent se produire, permettant de les classer en variétés ou races, elles font apparaître des caractères de second ordre qui se différencient les premiers par leur variabilité même et quelquefois par leur manque de fixité. Ces modifications secondaires peuvent s'accroître ou disparaître après quelques générations ou semis successifs, et la majeure partie des individus ainsi reproduits, perdant les caractères secondaires qui avaient fait distinguer les races, revient à l'un des types stables de l'espèce ou des espèces primitives.

Maintenant, dirons-nous que la race en variant, a fait varier les espèces chimiques constitutives, ou plutôt ne concluons-nous pas que c'est l'espèce chimique et le protoplasme cellulaire d'où elle sort, qui en se modifiant sous l'influence de causes à déterminer, ont fait varier la race. Cette deuxième conclusion nous paraît seule logique.

Un être vivant est ce qu'il est par ses organes, et

chacun d'eux à son tour, totalise les fonctions de l'ensemble de ses cellules spécifiques.

Mais celles-ci ne fonctionnent elles-mêmes qu'en raison des transformations qui se produisent dans leurs plasmas, transformations qui obéissent aux forces et lois physico-chimiques présidant à l'action réciproque des molécules, et à leurs associations.

Dans chacun de ces protoplasmes, ce qui produit le fonctionnement élémentaire, ce sont les réactions mutuelles des molécules albuminoïdes qui les constituent. Si celles-ci viennent à varier, elles fonctionnent autrement, c'est-à-dire que dans ce protoplasme modifié de structure et de composition chimiques, la nutrition, l'assimilation, les réactions de toutes sortes seront modifiées, et avec le protoplasme variera l'élément cellulaire auquel il appartient, et l'organe tout entier dont cet élément est l'unité primitive. L'ensemble de ces modifications d'organes fonctionnels se totalisera extérieurement par la variation de l'être tout entier et fera naître le changement de race ; à caractère transmissible ou non par l'hérédité.

Voyons maintenant sous quelles influences et conditions les êtres organisés se modifient. D'après les idées de Lamarck et de Darwin, les plantes et les animaux reçoivent et totalisent pour ainsi dire, les impressions ou influences des milieux où ils vivent ; climat, terrain, alimentation, aide ou concurrence vitale dont ils suivent les variations. Ils prospèrent et se modifient en vertu de l'aptitude plus ou moins grande que possèdent tels ou tels organes à s'adapt-

ter aux conditions de ces milieux, et grâce à la sélection naturelle, tout être puissant et bien organisé se substitue peu à peu aux autres.

Mais cette sélection naturelle est une conséquence de la propriété d'adaptation, et celle-ci présuppose l'aptitude de certains organes à évoluer en harmonie avec les conditions du milieu dont ces organes utilisent le mieux possible les variations. Or si ces variations sont trop brusques, l'adaptation n'a pas le temps de se produire, et l'être vivant ne trouvant plus les conditions d'existence adéquates au bon fonctionnement de ses organes, souffre et disparaît, et si ces variations sont très lentes, l'adaptation l'est aussi et les variations restent à peu près insensibles.

L'adaptation qu'on ne saurait nier en principe n'est donc qu'une cause très secondaire de variations. D'ailleurs sa caractéristique essentielle est de faire passer l'animal ou la plante qui se modifie par une suite de *transitions*, de *formes intermédiaires*, et les faits paléontologiques, aussi bien que les historiques, montrent qu'à l'état sauvage les variations des plantes et des animaux lorsqu'elles ont lieu, se produisent *brusquement*, ou du moins sans laisser de traces de termes transitionnels à moins qu'on ne veuille appeler ainsi les espèces successives qu'on peut assembler en genres et familles naturelles. Mais entre chacune de ces espèces, le saut est toujours brusque et l'on ne trouve généralement pas d'intermédiaires.

Un exemple nous en est donné par *Aralia* ordinaire à feuilles heptalobées qui de temps en temps produit

tout à coup, comme spontanément des rameaux à feuilles simples, que l'on peut propager par boutures. C'est un cas de dimorphisme que rien ne précède, ni ne peut faire prévoir. Il en est de même d'une foule d'autres semblables.

Chez les insectes, les variations tératologiques des ailes, dit M. Giard, apparaissent d'une façon brusque en discontinuité avec l'état normal.

Des faits analogues, bien observés par les naturalistes de nos jours sont innombrables. Ces variations se produisent toutes sans être annoncées par des modifications préparatoires intermédiaires. On les appelle des monstruosité lorsqu'elles sont isolées ; isolées dans notre esprit, en nos observations ; mais si elles se perpétuent, si la variation se conserve par semis ou copulation entre deux êtres ayant également varié ; elles créent la race et au besoin, deviennent l'origine d'une espèce nouvelle.

Nous savons que les influences dites Lamarckien-nes ou Darwiniennes d'adaptation au milieu ne provoquent jamais de variations brusques.

Les prétendues monstruosité ont été expliquées par Darwin, par l'hypothèse d'un retour possible au type ancestral, de telle sorte que loin d'être l'origine de races ou d'espèces nouvelles, ces monstruosité en réduiraient le nombre en revenant aux types primitifs. Nous verrons que telle n'est pas leur raison d'être, leur signification ni leurs effets.

En dehors de toute préoccupation d'école, l'obser-

vation a montré que les variations brusques des êtres vivants ont deux origines principales :

1° Les influences réciproques des cellules génératrices ou pour nous en tenir aux végétaux, la pollinisation entre races ou espèces différentes.

2° La spontanéité, du moins apparente que nous remplacerons tout de suite par le principe de la coalescence des plasmas.

La coalescence des plasmas végétatifs ou fécondateurs semble donc être comme un accouplement où chaque espèce chimique conserve plus ou moins longtemps sa personnalité, nous pourrions presque dire sa liberté. Aussi cette coalescence ne suffit-elle pas toujours à assurer la stabilité des races nouvelles.

Pour qu'elles se fixent, il faut que l'alliance soit profonde et répétée, que les deux plasmas qui se marient se fusionnent enfin en une espèce unique.

A ce phénomène définitif qui fixe désormais la race, contribuent la continuité et la répétition des influences, l'ensemble des forces physico-chimiques réagissant dans la cellule, en particulier la chaleur et la lumière, qui en général fait tendre les molécules constituantes vers des états d'équilibre de plus en plus stables. De leurs molécules plasmatiques assez rapprochées et déjà très instables par elles-mêmes, comme le sont tous les composés albuminoïdes, dérive enfin une molécule définitive nouvelle, qui vient fixer la race ou l'espèce en lui communiquant sa stabilité relative.

Concluons. — Un être vivant varie parce que les plasmas spécifiques de ses organes ont varié. Ces modifications moléculaires sont généralement dues à l'action des plasmas étrangers, fécondatifs ou végétatifs, que des circonstances naturelles ou fortuites ont mis en coalescence avec les cellules de l'être que l'on considère.

Cette coalescence ou accroissement en commun est la conséquence de l'analogie de fonctionnement de deux plasmas, elle-même corrélative de l'analogie de leur structure ; et celle-ci semble être à son tour plus ou moins expressément en rapport avec les formes extérieures de la fleur et de la graine chez les plantes, avec la structure anatomique chez l'animal. La race nouvelle demeure variable, tant que les plasmas alliés restent coaptés ou intimement unis, sans arriver, grâce à la continuité de leur contact et à l'action des agents extérieurs : chaleur et lumière surtout, à former une molécule unique nouvelle, généralement plus stable que celle des deux composants.

Sauf les cas où intervient la sélection artificielle, c'est donc vers un état de stabilité toujours plus grand que tendent les races, et à plus forte raison les espèces végétales et animales. La fixité de ces dernières démontrée par la grande difficulté qu'elles ont de passer d'une espèce à une autre, est la conséquence rationnelle de la fixité de la partie commune de l'édifice moléculaire propre aux différentes variétés de l'espèce, et de l'impossibilité qu'on éprouve le plus souvent à faire passer ces molécules spécifi-

ques de leurs protoplasmes d'une famille chimique à une autre famille.

Une note que nous avons publiée à l'Académie des Sciences de Paris, le 22 septembre 1902, et où nous démontrons que nous sommes en mesure désormais de prouver *l'origine des levures*, va venir consolider cette théorie de l'organisation moléculaire du protoplasme de la cellule.

Sur l'existence de formes-levures stables chez quelques moisissures.

« Depuis longtemps déjà la question de l'origine des levures préoccupe le monde scientifique. On s'accorde généralement à considérer les *Saccharomyces* comme des champignons autonomes; mais, pour les levures non ascoporées, deux manières de voir sont en présence: certains auteurs les considèrent comme des formes particulières de végétation de moisissures d'ordres divers, tandis que d'autres auteurs veulent y voir de véritables *Saccharomyces* dont la forme ascosporée n'aurait pas été rencontrée jusqu'alors. L'expérimentation seule peut permettre de trancher la question; aussierois-je utile de faire connaître les résultats qu'elle m'a fourni sur ce sujet.

« Les expériences que j'ai poursuivies ont porté sur quatre espèces différentes de *Penicillium*, dont deux

se présentent normalement sous la forme agrégée dite *Coremium*.

« Dans les cultures des cellules Van Tieghem, hermétiquement closes, où j'ai suivi le développement de ces moisissures, j'ai observé les phénomènes suivants :

« Les spores, semées sur un milieu nutritif convenable et à une température favorable, germent très rapidement, et au bout de peu de temps, 2 ou 3 jours, les filaments mycéliens qui en proviennent portent des pinceaux sporifères normaux. Les spores ainsi formées, que j'appellerai *spores normales*, présentent une *membrane épaisse et fortement colorée*.

« Quelques jours après, on voit apparaître deux autres sortes de productions :

« 1^o Tout d'abord, à l'extrémité de *pinceaux* plus ou moins atrophiés, des spores que je considère comme *légèrement anormales* ; elles sont plus petites que les premières, plus brillantes, renferment à leur intérieur un globule très réfringent et présentent une *membrane très mince et non colorée* ;

2^o A l'extrémité de *filaments simples* du mycélium, des spores *tout à fait anormales* et atrophiées, plus petites que les précédentes, très brillantes aussi, ayant un globule très fin en leur centre, et disposées en longue file.

« Si l'on prend soin d'opérer de façon complètement aseptique et de laisser vieillir les cultures, on constate que les spores normales, ainsi que les spores légèrement anormales, acquièrent la propriété de bourgeonner en levure sur place, tandis que les spores tout à fait anormales subissent plus ou moins

rapidement une dégénérescence complète. On a alors dans la cellule de culture, de nombreuses colonies de *formes-levures* dont l'origine est indiscutable et dont on peut suivre le développement heure par heure.

« Ce premier résultat obtenu, il est possible d'en obtenir un second, et c'est surtout sur celui-ci que je désire appeler l'attention. Transportant dans une nouvelle cellule Van Tieghem, renfermant un jus sucré frais, un semis de ces formes-levures recueillies et ensemencées aseptiquement, on constate qu'*elles continuent à bourgeonner en levure*. Ce bourgeonnement est assez rapide : quelques heures suffisent à une cellule-mère pour donner des cellules-filles. Ces formes-levures sont de forme elliptique (4μ - 5μ sur 2μ - 3μ) et germent par les deux pôles.

« Enfin, et c'est le second point sur lequel je crois devoir insister, si, après un certain nombre de passages successifs en cellules Van Tieghem, donnant lieu chaque fois à un nouveau bourgeonnement, on vient à reporter un peu de ces formes-levures sur un substratum solide tel que tranches de pomme de terre ou de carotte, *on voit persister la forme-levure*. Ainsi donc, sur ces mêmes milieux de culture où les spores normales des *Penicillium* étudiés fournissent *uniquement la forme mycélienne et sporifère* bien connue, on peut obtenir *uniquement la forme-levure bourgeonnante* si l'on opère comme je l'ai indiqué précédemment. De plus, ces colonies de formes-levures bourgeonnantes présentent une grande sta-

bilité : plusieurs reports successifs sur milieu solide n'ont donné lieu qu'à la végétation bourgeonnante, sans retour à la forme mycélienne normale.

« Il reste à savoir si les formes-levures ainsi obtenues se montreront indéfiniment stables, et sous quelles conditions. C'est ce que les expériences que j'ai entreprises me montreront plus tard. Mais, dès maintenant, à la suite de nombreuses expériences portant sur quatre espèces différentes, je crois pouvoir conclure qu'il est possible d'obtenir, en partant de divers *Pénicillium*, des formes-levures stables, qui se maintiennent stables pendant de longues générations et qu'il est d'ailleurs difficile de distinguer morphologiquement des levures véritables ».

Comme on le voit ici, voici une spore génératrice d'un champignon pluri-cellulaire qui renfermait en elle les qualités héréditaires d'un organisme pluri-cellulaire, et qui à un moment donné, ne produit plus qu'un organisme mono-cellulaire, *la levure*. Il faut donc admettre que dans ce cas encore le fait par cette spore de donner naissance par bourgeonnement direct à des levures est bien dû à une nouvelle disposition de sa molécule chimique qui s'est déplacée sous l'influence de conditions encore indéterminées.

Et ceci est tellement vrai que ce champignon était pour ainsi dire nul au point de vue physiologique et que maintenant dès son descendant direct, sa fille si nous voulons, possède la propriété non seulement d'intervertir le sucre de canne, mais encore de dislo-

quer la molécule de sucre en $C^6H^{12}O^6$ pour donner de l'alcool et de l'acide carbonique, en un mot pour provoquer une fermentation alcoolique.

Donc, non seulement l'arrangement nouveau de la molécule protoplasmique de l'organisme générateur a fait s'engager cette cellule dans une voie nouvelle (voie levure) mais encore grâce à la disposition nouvelle de sa molécule, elle est désormais capable de sécréter un produit spécial, une diastase dont l'action est de transformer sous un petit volume une quantité considérable de matière organique, de sucre par exemple. Nous avons donc maintenant un protoplasme dans la cellule de levure qui est différent de celui de la spore du champignon ancestral qui lui a donné naissance.

CONCLUSIONS

I. — L'adaptation de la cellule au milieu est principalement une adaptation chimique.

II. — Les milieux intérieurs des êtres vivants sont constitués par les corps simples du milieu extérieur

III. — On peut considérer l'agencement des parties constitutives de la cellule comme un groupement de molécules très complexes et dont l'ensemble serait comparable à un système de chaînes latérales plus ou moins faciles à déplacer.

IV. — Une cellule qui se modifie ou se différencie doit cette propriété à ce que sa molécule chimique subit une rotation dans un sens déterminé, rotation qui la pousse à se diriger dans une voie différente de la voie qu'elle avait coutume de suivre. Ce phénomène est surtout net dans la cellule génératrice de certains champignons. La spore des pénicilliums, qui peut à un moment donné, refuser de produire un mycélium pour produire une levure définitivement stable.

V. — Les propriétés acquises par des cellules géné-

ratrices de produire des êtres très différents de ceux qu'elles produisaient à un moment donné, emportent pour les nouvelles cellules des qualités physiologiques différentes liées à leur nouvelle constitution chimique.

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu : le Président de la thèse,

CHANTEMESSE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS (Maurice). — Nature des Enzymes. Thèse pour le doctorat en médecine, Paris 1896.
- BODIN ET ROLANTS. — Contribution à l'étude de l'utilisation de l'amylomyces. Rouxii. Bières et boissons fermentées, mars 1897.
- BROWN ET MORRIS. — Journal of the chemic society, 1890.
- BOURQUELOT. — Sur l'identité de la diastase chez les êtres vivants. C. R. Société biologie, 1885, page 73.
- BÉNÉDIKT. — Biomécanisme ou néovitalisme en médecine et en biologie. Traduction par Dr Robert-Tissot. Maloine, 1904.
- BOUIN. — Contribution à l'étude du noyau des levures (Archives d'anat. microscop. T. I, 1897).
- BUCHNER. — Fermentation alcoolique sans globule de levure. Ber. d.d. chem. gesellschaft, t. 30, 1897.
- CURTIS. — Contribution à l'étude de la Saccharomycose humaine. Ann. Institut Pasteur, 1896.
- DANGEARD. — Structure histologique de la levure et développement (C. R. Ac. Sc., 3 juillet 1893).
- DUCLAUX. — Traité de microbiologie. Encyclopédie chimique de Frémy, 1883.
- Traité de microbiologie, tomes I, II, III. Masson, 1898, 1899-1900.

- Sur l'action de la diastase. Annales de l'Institut Pasteur, 1897.
- Sur la saccharification. Ann. IP, 1895, p. 96.
- Théories de la saccharification. Ann. 1895, p. 170.
- Amidon, dextrine et maltose. Ann. 1895, p. 215.
- EFFRONT. — Comparaison entre le rôle des diastases et celui de la nutrition minérale (Moniteur scientifique, 1894).
- Sur les conditions chimiques de l'action des diastases. C. R. Ac. Sc., 1892, p. 1324.
- Action des substances minérales et des diastases sur les cellules (Moniteur scientifique, 1894, p. 562).
- Sur certaines conditions chimiques de l'action de la levure de bière, C. R. Ac. Sc., 1893. T. 117, p. 559.
- Sur la formation de glycérine et d'acide succinique dans la fermentation alcoolique. C. R. Ac. S. 1894, t. 119, p. 92.
- Accoutumance des ferments aux antiseptiques et influence de cette accoutumance sur leur travail chimique. C. R. Ac. Sc. 1894. T. 119, p. 169.
- Influence des composés du fluor sur la levure de bière. C. R. Ac. S. 1894, T. 118, p. 1420.
- Etude sur les levures lactiques. Ann. I. Past. 1896, p. 524.
- Influence des fluorures sur l'accroissement et le développement des cellules de la levure alcoolique (Moniteur scientifique, 1891, p. 254).
- ERNST. — Structure des bactéries. Centralblatt für Bakt. 1902.
- HAUSEN. — Comptes-Rendus du Laboratoire de Carlsberg, 1876-1901.
- HENNEGUY. — Leçons sur la cellule, 1896.

- JANSENS ET LEBLANG. — Recherches cytologiques sur la cellule de levure. (La cellule, t. 14, 1^{er} fascicule).
- JORGENSEN. — Les microorganismes de la fermentation, 1894, 2^e édition, 1899.
- KUNSTLER. — Remarques sur certains points de la vie des organismes inférieurs. C. R. Ac. Sc., 1900.
- LAURENT. — Observations sur le champignon du muguet. Ann. I. P. 1890, p. 115.
- METSCHNIKOFF. — L'immunité dans les maladies infectieuses (Masson 1901).
- ODIN (Gaston). — De l'existence de formes-levures stables chez quelques moisissures (C. R. Ac. Sc., 1902).
- PASTEUR. — Examen de la doctrine des générations spontanées. Annales de physique et chimie, 3^e série. T. LXI, 1882.
- Etudes sur la bière, 1876.
 - Mémoire sur la fermentation alcoolique (Ann. Ch. Physique, 1860).
 - La production de l'alcool par les fruits (C. R. Ac. Sc., 1872, p. 1054).
 - Sur la théorie de la fermentation (C. R. Ac. Sc., tome LXXV).
 - Mémoire sur les corpuscules organisés (Ann. ch. et physique, 3^e série, tome LXIV).
- PROTOPOPOFF. — Structure des bactéries (Ann. I. P., 1890).
- ROUX et LINOSSIER. — Recherches morphologiques sur le champignon du muguet (Arch. méd. exp., 1890).
- SOREL. — *Aspergillus orizæ* (C. R. Ac. Sc., 1894, p. 948).
- VAN TIEGHEM. — Inversion du sucre de canne par le pollen (Soc. Bot. France, 1886).

VUILLEMIN. — Etudes biologiques sur les champignons (Bull. Soc. des Sc. de Nancy, 1886).

VUILLEMIN. — Les champignons du muguet (C. R. Ac. Sc., 1898).

VUILLEMIN. — Les blastomycètes pathogènes (R. gén. des Sc., juillet 1901).

WAGER. — On the nucleus of the hymenomycètes (Ann. of Botany, 1892 et 1893).

WASSERZUG. — Structure des bactéries (Ann. I. P., 1887).